



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

دانشکده پزشکی

پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی

عنوان

بررسی فراوانی اسهال شیگلایی و میزان مقاومت آنتی بیوتیکی آن در بیماران

مبتلا به اسهال حاد مراجعه کننده به بیمارستان شهدای خلیج فارس بوشهر در

سال ۱۳۹۱-۱۳۹۲

دانشجو: فرشته کریمی

استاد راهنما: دکتر فهیمه هداوند

استاد مشاور آمار: دکتر کامران میرزایی

مرداد ۱۳۹۳

تقدیم به:

چشمه های جوشان محبت

جلوه های مهر و عطوفت الهی

لبخندهای پر مهر زندگیم

پدر و مادر عزیزم

که در تمام مراحل زندگی، به من راه و رسم درست زیستن را آموختند.

با تقدیر از :

تمام اساتید بزرگواری که در این راه دشوار از جان و اندوخته ی خود برایم بنائی ساختند،

بنائی که با لبخند مردمی که رنج هایشان التیام خواهد یافت ،قوام می یابد

و سنگ سنگ آن سد می شود در برابر موج مهاجم جهل...

و با سپاس ویژه از اساتید گرانقدر

سرکار خانم دکتر فهیمه هداوند

و

جناب آقای دکتر کامران میرزایی

چکیده

بررسی فراوانی اسهال شیگلایی و میزان مقاومت آنتی بیوتیکی آن در بیماران مبتلا به اسهال حاد، مراجعه کننده به بیمارستان شهدای خلیج فارس بوشهر در سال ۱۳۹۱-۱۳۹۲

دکترهداوند فهیمه، دکتر میرزایی کامران و کریمی فرشته

چکیده: یکی از عوامل عمده مرگ و میر اطفال در کشورهای در حال توسعه و حتی کشورهای پیشرفته را اسهال تشکیل می دهد و از طرف دیگر میزان مرگ و میر اطفال یک شاخص مهم بهداشتی است که از روی آن می توان بهداشت یک جامعه را ارزیابی نمود. بنابراین برای بهبود بهداشت و کنترل عوامل مولد اسهال نیاز به مطالعه ارگانیزم های مولد اسهال است.

مواد و روش ها: این مطالعه مقطعی روی ۴۵۷ نمونه اسهال حاد صورت گرفت، جهت جدا سازی شیگلا کشت نمونه مدفوع روی محیط های انتخابی و افتراقی انجام شد. پس از جدا سازی شیگلا و تعیین گونه ی آن، جهت تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی آنها از روش دیسک دیفیوژن استفاده شد.

نتایج: از مجموع ۴۵۷ نمونه مدفوع مورد مطالعه، ۵۳ مورد شیگلا جدا شد شامل ۵۲/۸٪ شیگلا فلکسنری، ۴۳/۴٪ شیگلا سونئی و ۳/۸٪ شیگلا دیسانتری؛ شیگلا بوئدی نیز یافت نشد. بیشترین شیوع شیگلوز در فصل پاییز (۳۹/۶٪) بود. بیشترین مقاومت آنتی بیوتیکی نسبت به کوتریموکسازول (۸۳٪)، آموکسی سیلین (۷۷/۴٪) و تتراسیکلین (۵۴/۷٪) و کمترین مقاومت نیز نسبت به ایمی پنم (بدون مقاومت)، نورفلوکساسین (۱/۹٪) و سیپرو فلوکساسین (۳/۸٪) بود.

نتیجه گیری: یافته ها نشان می دهد که مقاومت زیادی نسبت به داروهای رایج مصرفی جهت شیگلوزیس (آمپی سیلین و کوتریموکسازول) وجود دارد. عدم استفاده از یک آنتی بیوتیک در یک برهه زمانی باعث کاهش مقاومت نسبت به آن می شود پس می توان جهت کاهش میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک ها به طور متناوب در بازه های زمانی چند ساله داروی مورد استفاده را تغییر داد.

کلمات کلیدی: اسهال حاد، شیگلا، آنتی بیوتیک.

فهرست

عنوان.....صفحه

فصل اول:مقدمه

- کلیات.....۲
- بیان مسئله.....۱۹
- اهداف اصلی طرح.....۲۳
- اهداف فرعی طرح.....۲۳
- اهداف کاربردی طرح.....۲۴
- فرضیات یا سوالات پژوهش.....۲۴

فصل دوم:مروری بر متون

- مروری بر متون.....۲۶

فصل سوم:مواد و روش کار

- روش انجام کار.....۳۳

فصل چهارم:نتایج

- نتایج.....۳۶

فصل پنجم بحث و نتیجه گیری

- بحث و نتیجه گیری.....۵۸
- پیشنهادات.....۶۳
- محدودیت ها.....۶۳

۶۴..... فهرست منابع

۶۸..... Abstract

فهرست جداول

- جدول ۱-درمان آنتی بیوتیکی توصیه شده شیگلوز در نلسون ۲۰۱۲..... ۱۴
- جدول ۲-توزیع فراوانی بیماران مبتلا به شیگلوز به تفکیک سن..... ۳۶
- جدول ۳-توزیع فراوانی بیماران مبتلا به شیگلوز به تفکیک گونه ی شیگلا..... ۳۷
- جدول ۴-توزیع فراوانی بیماران مبتلا به شیگلوز به تفکیک جنسیت..... ۳۷
- جدول ۵-توزیع فراوانی نوع شیگلا به تفکیک جنسیت..... ۳۸
- جدول ۶-توزیع فراوانی بیماران مبتلا به شیگلوز به تفکیک محل زندگی..... ۳۸
- جدول ۷-توزیع فراوانی نوع شیگلا به تفکیک محل زندگی..... ۳۹
- جدول ۸- توزیع فراوانی بیماران مبتلا به شیگلوز به تفکیک فصل ابتلا..... ۴۰
- جدول ۹- توزیع فراوانی نوع شیگلا به تفکیک فصل درگیری..... ۴۱
- جدول ۱۰-توزیع فراوانی نوع شیگلا به تفکیک حساسیت به Ampicillin..... ۴۲
- جدول ۱۱-توزیع فراوانی نوع شیگلا به تفکیک حساسیت به Cefixime..... ۴۳
- جدول ۱۲-توزیع فراوانی نوع شیگلا به تفکیک حساسیت به Cefotaxim..... ۴۴
- جدول ۱۳-توزیع فراوانی نوع شیگلا به تفکیک حساسیت به Ceftriaxon..... ۴۵
- جدول ۱۴-توزیع فراوانی نوع شیگلا به تفکیک حساسیت به Chloramphenicol..... ۴۶
- جدول ۱۵-توزیع فراوانی نوع شیگلا به تفکیک حساسیت به Ciprofloxacin..... ۴۷
- جدول ۱۶-توزیع فراوانی نوع شیگلا به تفکیک حساسیت به TMP-SMX..... ۴۸
- جدول ۱۷-توزیع فراوانی نوع شیگلا به تفکیک حساسیت به Gentamycin..... ۴۹
- جدول ۱۸-توزیع فراوانی نوع شیگلا به تفکیک حساسیت به Imipenem..... ۵۰
- جدول ۱۹-توزیع فراوانی نوع شیگلا به تفکیک حساسیت به Nalidixic Acid..... ۵۱
- جدول ۲۰-توزیع فراوانی نوع شیگلا به تفکیک حساسیت به Norfloxacin..... ۵۲
- جدول ۲۱-توزیع فراوانی نوع شیگلا به تفکیک حساسیت به Tetracyclin..... ۵۳
- جدول ۲۲-توزیع فراوانی بیماران مبتلا به شیگلوز به تفکیک حساسیت به آنتی بیوتیکها..... ۵۴

- جدول ۲۳- توزیع فراوانی بیماران مبتلا به شیگلوز به تفکیک نتیجه Blood culture ۵۵
- جدول ۲۴- توزیع فراوانی بیماران مبتلا به شیگلوز به تفکیک Stool Exam(RBC) ۵۵
- جدول ۲۵- توزیع فراوانی بیماران مبتلا به شیگلوز به تفکیک Stool Exam(WBC) ۵۶

فصل اول

مقدمه

کلیات

بیمارهای حاد اسهالی که یک عامل ناخوشی در سراسر جهان اند، با تخمین ۴/۶ میلیارد مورد در سال در سراسر جهان می باشند. این بیماری ها بعد از عفونت های مجاری تنفسی تحتانی در درجه ی دوم شایع ترین بیماری های عفونی مسبب مرگ و میر در سراسر دنیا محسوب می شوند.

در میان کودکان کمتر از ۵ سال بیماری های اسهالی به طور خاص یک عامل مرگ می باشند؛ در سال نزدیک به ۲ میلیون کودک در این گروه سنی در اثر بیماری اسهالی می میرند. بیماری های اسهالی با ایجاد سوءتغذیه و کاهش مقاومت نسبت به عوامل عفونی دیگر می توانند با فاکتورهای غیر مستقیم سهم بزرگی از بیماری را به خود اختصاص دهند (۱).

مطالعات نشان داده است که شیگلا سومین عامل باکتریال جدا شده از کودکان مبتلا به اسهال است (۲).

شیگلوزیس

اتیولوژی

شیگلا یک باکتری باسیلی گرم منفی روده ای از خانواده ی انتروباکتریاسه است که اسپور تولید نمی کند و بی حرکت است (۲).

چهار گونه شیگلا عامل دیسانتري باکتریال هستند : *shigella dysenteriae* سرو گروپ A، *shigella flexneri* سروگروپ B، *shigella boydii* سروگروپ C و *shigella sonnei* سروگروپ D (۴). ۱۳ سروتیپ در گروه A، ۶ سروتیپ و ۱۵ زیر سروتیپ در گروه B، ۱۸ سروتیپ در گروه C و یک سروتیپ در گروه D وجود دارد که بر اساس ویژگی های بیوشیمیایی و سرولوژی از یکدیگر افتراق داده می شوند. تقسیم بندی گونه ها اثرات درمانی مهمی دارد چون این گونه ها در توزیع جغرافیایی و حساسیت به آنتی بیوتیکها تفاوت دارند (۵، ۱).

شیگلا موجب عفونت حاد تهاجمی روده شده که از نظر کلینیکی به شکل اسهال همراه خون است. اصطلاح دیسانتري برای توضیح سندرم اسهال خونی همراه با تب، کرامپ شکمی، درد رکتال و مدفوع موکوئید است. اصطلاح دیسانتري باسیلی اغلب برای این به کار می رود تا دیسانتري آمیبی که به علت آتاموبا هیستولیتیکا ایجاد می شود افتراق داده شود (۱).

اپیدمیولوژی

مخزن اصلی شیگلا روده ی انسان است ولی در پیرامات های پیشرفته نیز ندرتا دیده می شود. از آنجا که ارگانیسم با بقاء در محیط تطابق کامل ندارد، موثرترین راه انتقال باکتری راه fecal-oral از طریق دست ناقل است (۵). بعضی همه گیری ها نشانه ی انتقال از طریق غذای آلوده شده (اغلب سالاد یا موادی که نیاز به دستکاری در اجزای آن دارد) و آب هستند. آب شور و آب شیرین می توانند در معرض عفونت قرار گیرند. در مناطق فقیر نشین شیگلا می تواند از طریق مگس نیز انتقال یابد (۵).

شیوع عفونت های ناشی از شیگلا به دلیل دوز پایین بیماری زایی این باکتری (CFU ۱۰۰) و همچنین انتقال آسان آن از فردی به فرد دیگر و نیز آلوده شدن غیر مستقیم افراد از طریق مصرف مواد غذایی و آب بسیار آسان است (۳). میزان حمله (Attack Rate) در همه گیری های ایجاد شده در مهد کودک ها (۷۳٪-۳۳٪) و میزان موارد ثانویه در اعضای خانواده ی کودکان (۳۳٪-۲۶٪) بسیار بالاست. شیگلوز از طریق جنسی نیز قابل انتقال است (۲).

عفونت با شیگلا اغلب حین ماه های گرم در مناطق معتدل و در فصل بارندگی در مناطق گرمسیر رخ می دهد . هر دو جنس به یک میزان متاثرند . در جوامع صنعتی شیگلا سونئی شایع ترین عامل دیسانتری باکتریال است و شیگلا فلکسنری در درجه دوم قرار دارد در حالی که در جوامع غیر صنعتی شیگلا فلکسنری شایع ترین و شیگلا سونئی در درجه دوم شیوع می باشند (۵،۱) .

در طول تاریخ اپیدمی های شیگلا اغلب در شرایط ازدحام جمعیت و بهداشت نامطلوب انسانی برای مثال در میان سربازان در حین عملیات جنگی ، ساکنین شهر های محاصره شده ، گروه های زائرین و آوارگان ساکنین اردو گاه ها رخ داده است . شیگلوز عمدتاً یک بیماری اندمیک است که ۹۹٪ موارد آن در دنیای در حال توسعه و بالاترین شیوع در محروم ترین مناطق ، جایی که بهداشت فردی و عمومی در زیر حد استاندارد است رخ می دهد (۵) .

در یک مطالعه که تحت حمایت سازمان جهانی بهداشت (WHO) منتشر گردید ، تعداد کل موارد بیماری در سال ۱۹۹۷-۱۹۶۶ ، ۱۶۵ میلیون نفر در سال تخمین زده شد که ۶۹٪ از این موارد در کودکان زیر ۵ سال اتفاق افتاد . در این مطالعه تعداد مرگ و میر سالانه بین ۵۰۰ هزار تا ۱/۱ میلیون نفر محاسبه شد ، که اکثر بیماران و مرگ ها در کشور های در حال توسعه می باشند .

شیگلا می تواند باعث ایجاد عفونت دستگاه گوارشی در تمام گروه های سنی شود بخصوص کودکان و نوزادان . حدود ۷۰٪ تمام اپیدمی ها و ۶۰٪ مرگ ها به علت شیگلا در کودکان زیر ۵ سال رخ می دهد . عفونت در ۶ ماه اول زندگی نادر است به دلایلی که هنوز روشن نیست . شیر مادر حاوی آنتی بادی علیه ویرولانیت در مناطق اندمیک می باشد و تغذیه از شیر مادر تا حدودی بروز نسبی آن را توضیح می دهد (۵،۱) .

داده های جدید تر (۲۰۰۲-۲۰۰۴) از ۶ کشور آسیایی نشان می دهد که گرچه میزان بروز شیگلوز تغییری نکرده است اما نرخ کشندگی مرتبط با بیماری به طور قابل توجهی کاهش یافته است که شاید در نتیجه ی بهبود شرایط تغذیه ای باشد . هر چند مصرف کنترل نشده و گسترده ی آنتی بیوتیکها که ممکن است به عنوان یکی از عوامل کاهش نرخ کشندگی محسوب شود ، میزان گونه های شیگلای مقاوم به چند دارو را افزایش داده است (۵) .

پاتوژنز و پاتولوژی

ویرولانسی اصلی که صفت مشترک تمام شیگلاها می باشد، توانایی تهاجم به سلول های مخاطی روده است؛ لیپوپلی ساکاریدها نیز جزء ویرولانسی در همه شیگلاها هستند (۱). عفونت های شیگلایی عمدتاً محدود به دستگاه گوارش بوده و تهاجم به خون بسیار نادر است. بیماری زایی نتیجه ی هجوم یا نفوذ باکتری به مخاط کولون به همراه تخریب بافت پوششی و ایجاد یک کولیت التهابی حاد در لامینا پروپریا (Lamina propria) و در نهایت زخم شدن مخاط روده با از دست رفتن خون و آزاد شدن عناصر التهابی و موکوسی به درون لومن روده است. باکتری تحت تاثیر این شرایط از جذب آب در کولون ممانعت به عمل می آورد و حجم مدفوع تغییر می کند، در نتیجه بیمار متناوباً دچار اسهال خونی -مخاطی می شود (۲،۵).

از عوامل بیماری زای دیگر این باکتری می توان به توکسین ها، پروتئازها و عوامل چسبنده باکتری اشاره کرد (۲).

توکسین ها :

الف) اندوتوکسین : تمام شیگلاها به دنبال اتولیز، لیپوپلی ساکارید سمی خود را آزاد می کنند. این اندوتوکسین احتمالاً در تحریک دیواره روده نقش دارد.

ب) اگزوتوکسین شیگلا دیسانتری : شیگلا دیسانتری اگزوتوکسین حساس به حرارتی تولید می کند که بر روی روده و سیستم اعصاب مرکزی تاثیر می گذارد. این اگزوتوکسین یک پروتئین آنتی ژنی بوده، موجب تحریک تولید آنتی توکسین می شود و برای حیوانات آزمایشگاهی کشنده است. این توکسین به صورت انتروتوکسین نیز عمل کرده، موجب اسهال می شود. در انسان، اگزوتوکسین مانع جذب قند و اسید آمینه در روده کوچک می شود. این توکسین به صورت نورو توکسین نیز عمل می کند و موجب بروز واکنش های CNS نظیر مننژیت و کوما در بیماران مبتلا می شود. بیماران مبتلا به عفونت

با شیگلا فلکسنری یا شیگلا سونئی آنتی توکسین هایی را تولید می کنند که در شرایط آزمایشگاهی، اگزوتوکسین شیگلا را خنثی می کنند.

پس توکسین موجب ایجاد اسهال اولیه غیر خونی و حجیم می شود و به دنبال آن تهاجم به دیواره روده عامل دیسانتری به همراه خون و چرک در مدفوع می باشد (۳).

تظاهرات کلینیکی

تظاهرات و شدت شیگلوز تا حدودی به ریز گونه ی ایجاد کننده ی عفونت بستگی دارد ولی حتی بیش از آن به سن ، وضع ایمنولوژی و تغذیه ای میزبان وابسته است . فقر و استاندارد های بهداشتی ضعیف ، خصوصا در کودکان زیر ۵ سال از شیر گرفته شده قویا با تعداد و شدت دوره های اسهال ارتباط دارد.

روند شیگلوز به طور تیپیک در چهار فاز روی می دهد ؛ فاز کمون، فاز اسهال آبکی ، فاز دیسانتری و فاز بعد از عفونت (۵). خوردن حتی ۱۰۰ میکروارگانسیم منجر به اسهال حاد ۷-۴ روز بعد می شود (۶). طیف علائم و نشانه ها می تواند از ناراحتی شکمی خفیف تا کرامپ های شدید ، اسهال ، تب ، استفراغ و تنفس دیده شود. شروع بیماری با درد ناگهانی شکم ، تب ، اسهال آبکی ، کسالت و بی اشتهایی همراه است . اسهال آبکی ایجاد شده ی اولیه به علت تاثیر اگزوتوکسین در روده است ؛ بعد از گذشت چند روز عفونت ایلئوم و کولون را درگیر می کند ، تعداد دفعات اجابت مزاج افزایش می یابد و مدفوع غالبا دارای موکوس و خون می باشد. سپس حرکات روده ای با احساس فشار و زورپیچ و یا اسپاسم ناحیه ی رکتوم همراه شده و درد ناحیه ی زیر شکم ایجاد می شود.

در کودکان و افراد مسن از دست رفتن آب و الکترولیت ها ممکن است منجر به دهیدراتاسیون ، اسیدوز و حتی مرگ شود. اسهال و تب به طور خود به خود طی ۵-۲ روز فروکش می کند . اسهال درمان نشده ۲-۱ هفته طول می کشد و در حدود ۱۰٪ بیماران بیشتر از ۱۰ روز طول می کشد . اسهال دائم در شیر خواران دچار سوء تغذیه و کودکان دچار ایدز و گاهی کودکان درمان روی می دهد . به

دنبال بهبودی، بیشتر افراد باسیل های شیگلا را برای مدت کوتاهی دفع می کنند اما برخی از افراد به صورت ناقلین مزمن روده ای در آمده و ممکن است عود بیماری در آنها دیده شود. بعد از بهبودی، اکثر افراد آنتی بادی ضد شیگلا را در خون خود ظاهر می کنند اما این آنتی بادی موجب بروز مقاومت در برابر عفونت مجدد نمی شود (۳،۵).

معاینه فیزیکی نیز اتساع شکم، تندر نس، صدا های روده ای هیپر اکتیو و رکتوم دردناک در معاینه را نشان می دهد (۱).

اندوسکوپی یک مخاط ادماتو و هموراژیک همراه با زخم و احتمالاً پوشش اگزودایی که شبیه غشاء کاذب است، را نشان می دهد؛ که میزان ضایعات با تعداد و تناوب مدفوع و با شدت دفع پروتئین از طریق مکانیسم های اگزوداتیو متناسب است (۵).

یافته های نورولوژیک شایع ترین تظاهرات خارج روده ای دیسانتری باسیلی هستند که در حدود ۴۰٪ کودکان بستری شده مشاهده شده است. تشنج، سردرد، خواب آلودگی، گیجی، سفتی گردن یا توهم امکان دارد قبل یا بعد از ایجاد اسهال وجود داشته باشد. علت این یافته های نورولوژیک معلوم نیست؛ در گذشته این را به سم شیگلا نسبت می دادند ولی اکنون مشخص شده است که این توضیح نادرست است چون ارگانسیم های جدا شده از کودکان با تشنج ناشی از شیگلا، نشان از شیگلا یی می دهد که سم تولید نمی کند. تشنج گاهی وقتی تب خفیفی وجود دارد رخ می دهد که یک تشنج ناشی از تب، این علائم را توجیح نمی کند. هیپو گلیسمی یا هیپو ناترمی با تشنج های تعداد کمی از بیماران همراه است. گرچه علائم نشان از عفونت CNS، با پلئوسیتوز و افزایش کم پروتئین CNS می دهد ولی منتزیت به علت شیگلا نادر است (۱). علت اصلی تغییر هوشیاری بیشتر تب و تغییرات متابولیک شدید است تا منتزیت و سندرم Ekiri (انسفالوپاتی توکسیک همراه با وضعیت نامتعارف بدن، ادم مغزی و دژنراسیون چربی احشایی که اغلب در کودکان ژاپنی گزارش می شود) (۳).

همه ی سروتپ های شیگلا می توانند عفونت های خارج دستگاه گوارش ایجاد کنند که باکترئمی، سپتی سمی، استئومیلیت، عفونت دستگاه ادراری (UTI) و آبسه های پری نفریک در مطالعات مختلف گزارش شده اند ولی بسیار نادر اند (۷).

عوارض

عوارض حاد تهدید کننده ی حیات اغلب در کودکان زیر ۵ سال (به ویژه کسانی که مبتلا به سوءتغذیه هستند) و در بیماران مسن دیده می شود . عوامل خطر فوت و موارد شدید بالینی عبارتند از اسهال غیر خونی ، دهیدراتاسیون متوسط تا شدید ، باکترئمی ، فقدان تب ، حساسیت شکمی و پرولاپس رکتوم.

عوارض اصلی عمدتاً روده ای (مانند توکسیک مگاکولون ، سوراخ شدگی روده و پرولاپس رکتوم) یا متابولیک (مانند هیپوگلیسمی ، هیپوناترمی ، و دهیدراتاسیون) هستند . باکترئمی نادر بوده و در بیماران دچار سوءتغذیه ی شدید و بیماران آلوده به HIV به بیشترین میزان دیده می شود. تغییرات هوشیاری از جمله تشنج ، دلیریوم و کوما ممکن است به خصوص در کودکان زیر ۵ سال رخ دهد که با پیش آگهی نامطلوب همراه است (۵).

عوارض جراحی شینگلوز شدید می باشند اگر چه نادر اند ؛ شایع ترین آنها انسداد روده و آپاندیسیت است که می تواند پرفوره نیز باشد (۱).

شایع ترین عارضه شینگلوز دهیدراتاسیون است. ترشح نابجای هورمون ADH همراه با هیپوناترمی شدید می تواند دیسانتری را پیچیده کند ، به ویژه وقتی شینگلا دیسانتری عامل آن باشد (۱).

دو عارضه ای که اهمیت ویژه ای دارند عبارتند از مگاکولون توکسیک و HUS .

مگاکولون توکسیک عارضه ی التهابی شدید است که به لایه ی عضله صاف کولون گسترش یافته و باعث فلج شدن و اتساع آن می شود ؛ بیمار با اتساع شکمی و حساسیت با یا بدون علائم موضعی یا جنرالیزه پریتونیت مراجعه می کند. نمایه ی کاراکتریستیک در رادیوگرافی شکمی عبارت است از اتساع قابل توجه کولون عرضی (بیشترین اتساع در سگمان های صعودی و نزولی است). طرح اثر انگشت (Thumb printing) ناشی از ادم التهابی مخاط و فقدان الگوی هاستریایی (Haustral pattern) طبیعی همراه با پولیپ های کاذب که اغلب به داخل مجرا گسترش می یابند. پنوماتوز کولی (Pneumatosis Coli) یک یافته ی اتفاقی است ؛ در صورت ایجاد پرفوراسیون ممکن است

علائم رادیوگرافیک پنوموپریتوئن دیده شود. باید به دنبال عوامل مستعد کننده مانند هیپوکالمی و استفاده از اپیوئید ها، آنتی کولینرژیک ها، لوپراماید، دانه های پسیلیوم و ضد افسردگی ها بود.

در کشورهای در حال توسعه شیگاتوکسین حاصل شیگلا دیسانتری با HUS در ارتباط می باشد ولی این ارتباط در کشورهای صنعتی، جایی که اشرشیاکولی انترو هموراژیک (EHEC) به عنوان عامل اصلی ایجاد کننده ی این سندرم است، ندرتا دیده می شود. HUS یک عارضه ی زود رس است که اغلب پس از چند روز اسهال اتفاق می افتد. در معاینه ی بالینی رنگ پریدگی، ناتوانی، تحریک پذیری، در بعضی موارد خونریزی از بینی و لثه ها، الیگوری و ادم فزاینده دیده می شود. HUS یک آنمی همولیتیک غیر ایمنی (تست کومبس منفی) است که با تریاد تشخیصی تعریف می شود. این تریاد شامل: ۱) آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک (سطح هموگلوبین به طور تیپیک > 8 گرم بر دسی لیتر)، ۲) ترومبوسیتوپنی خفیف تا متوسط (پلاکت به طور تیپیک > 60000 در میکرو لیتر) و ۳) نارسایی کلیوی حاد به علت ترومبوز در مویرگ های گلومرولی (همراه افزایش قابل توجه سطح کراتینین) می باشند. آنمی به صورت شدید دیده می شود و با گلبولهای قرمز تکه تکه (شیستوسیت) در گستره ی خون محیطی، غلظت سرمی بالای لاکتات دهیدروژناز و هموگلوبین آزاد در گردش و افزایش شمارش رتیکولوسیت ها همراه است. در ۷۰-۵۵٪ موارد نارسایی کلیوی حاد اتفاق می افتد، با این حال در اکثر موارد (تا ۷۰٪ در مطالعات مختلف) کارکرد کلیه به حالت طبیعی بر می گردد. واکنش لوکموئید (Leukemoid Reaction) که با شمارش لکوسیت $50000/\text{ul}$ همراه است، گاهی همراه با HUS دیده می شود.

ممکن است هفته ها تا ماه ها پس از شیگلوز، به ویژه در بیمارانی که آنتی ژن تطابق بافتی HLA-B27 را بیان می کنند، عارضه ی ایمنولوژیک پس از عفونت تحت عنوان آرتریت واکنشی ایجاد شود. حدود ۳٪ بیماران مبتلا به شیگلا فلکسنری، بعد ها دچار این سندرم همراه با آرتریت، التهاب چشمی و یورتریت می شوند که این بیماری می تواند ماه ها تا سالها تداوم یابد و می تواند به یک آرتریت مزمن با درمان دشوار تبدیل شود. آرتروپاتی بعد از عفونت فقط با شیگلا فلکسنری رخ می دهد و پس از عفونت سایر سروتیپ های شیگلا دیده نمی شود (۵).

گروه های در معرض خطر بیماری شدید و پیش آگهی بد شامل : شیرخواران ،بالغین بالای ۵۰ سال ،کودکانی که شیر مادر نمی خورند ،کودکان در حال بهبودی از سرخک ،کودکان و بزرگسالان دچار سوء تغذیه ،بیمارانی که دچار دهیدراتاسیون می شوند ،از دست دادن هوشیاری ،هیپوترمی یا هیپرترمی یا داشتن سابقه تشنج قبلی می باشند . مورتالیتی در کودکان بزرگ تر و با تغذیه خوب نادر است. چندین فاکتور در مرگ کودکان دچار شیگلوز موثرند ؛ شامل : بروز بیماری در سال اول زندگی ، تغییر سطح هوشیاری،دهیدراتاسیون،هیپوترمی،ترومبوسیتوپنی،آنمی،هیپوناترمی،هیپوگلیسمی،هیپوکالمی ، نارسایی کلیه،برونکوپنومونی و باکترئمی می باشد.

عارضه ی دیگر، سندرم نادر توکسیک بودن شدید ، تشنج ، تب بسیار بالا ، سردرد وادم مغز به دنبال آن ویک سرانجام کشنده که در آن سپسیس و دهیدراتاسیون شدید وجود ندارد ،به نام سندرم Ekiri یا آنسفالوپاتی توکسیک کشنده می باشد که هنوز خوب شناخته نشده است(۱).

تشخیص آزمایشگاهی

تشخیص افتراقی در بیماران مبتلا به دیسانتری به زمینه ی بالینی و محیطی بستگی دارد . در مناطق در حال توسعه باید اسهال عفونی ناشی از سایر باکتری های پاتوژن مهاجم (سالمونلا ،کمپیلو باکتر ژرونی ،کلستریدیوم دیفیسیل و یرسینیا انترولیتیکا) یا انگل ها (آنتاموبا هیستولیتیکا) را در نظر داشت که فقط بررسی باکتری شناسی وانگل شناسی مدفوع می تواند این پاتوژن ها را از هم افتراق دهد . در کشور های صنعتی اولین حمله ی بیماری های التهابی روده مانند بیماری کرون و کولیت السراتیو را باید در این بیماران در نظر داشت . با این حال از آنجا که شیگلوز اغلب فقط با اسهال آبکی تظاهر می یابد ،اقدام اصولی برای جدا سازی شیگلا ضروری است (۵).

الف)کشت: هنوز هم استاندارد طلایی برای تشخیص عفونت شیگلا ،جداسازی و شناسایی پاتوژن در مواد مدفوعی است (۵). نمونه های مورد آزمایش عبارتند از : مدفوع تازه ، تکه های مخاطی و

سواب های رکتال برای کشت در زیر میکروسکوپ تعداد زیادی لکوسیت های مدفوعی و گلبول های قرمز خون دیده می شود (۳).

شکنندگی شیگلا و ناپایدار بودن آن که به طور شایع در حین انتقال دیده می شود (بویژه در موارد تغییر سریع دما و PH)، یک مشکل عمده خصوصا در مناطق اندمیک که دسترسی فوری به امکانات وجود ندارد می باشد. در صورتی که محیط کشت غنی قابل اعتمادی وجود ندارد می توان از محیط کشت نگهدارنده ی Buffered Glycerol Salin یا Cary-Blair استفاده کرد. البته تلقیح فوری به داخل محیط کشت جداسازی، ضروری است. در صورت نمونه گیری از قسمتی از مدفوع که حاوی اجزاء خونی یا موکوسی-چرکی است، احتمال جداسازی بالاتر است. در فاز حاد بیماری می توان از سواب های رکتال که بیشترین میزان موفقیت در جداسازی را دارند استفاده کرد (5).

علاوه بر پردازش سریع نمونه استفاده از محیط کشت های متعدد نیز احتمال جداسازی موفقیت آمیز را افزایش می دهد. یک محیط کشت غیر انتخابی مانند Bromocresol-purple Agar، یک محیط با خاصیت انتخابی اندک مانند Lactose Mac Cankey یا Eosin -Methylene Blue(EMB) و یک محیط کشت با خاصیت انتخابی زیاد مانند Hektoen یا Salmonella-Shigella Agar(SS Agar) (که مانع رشد سایر ارگانیزم های انتروباکتریاسه و ارگانیزم های گرم مثبت می شود) یا Xylose-Lysine Doxycyclate Agar می توان استفاده کرد.

شیگلا بعد از انکوباسیون در این محیط های کشت به مدت ۱۸-۱۲ ساعت در دمای ۳۷ درجه ی سانتی گراد، به صورت کلونی های غیر تخمیر شده ی لاکتوز با قطر ۱-۵/۰ ظاهر می شود که سطحی محدب، شفاف، و نرم دارند. می توان قبل از شناسایی اختصاصی، کلونی های مشکوک در محیط های کشت غیر انتخابی یا با خاصیت انتخابی کم را در محیط های با خاصیت انتخابی زیاد به طور فرعی کشت داد یا با استفاده از سیستم های تجاری استاندارد بر پایه ی ۴ مشخصه اصلی، آنها را مستقیما شناسایی کرد. این ۴ مشخصه اصلی عبارتند از: ۱) گلوکز مثبت (بدون تولید گاز)، ۲) لاکتوز منفی، ۳) H_2S منفی و ۴) فقدان حرکت. چهار سروگروپ شیگلا A-D را نیز می توان با استفاده از مشخصات اضافی از هم تفکیک کرد (۵).

ب) سرولوژی : افراد طبیعی اغلب دارای آگلوتینین هایی بر علیه گونه های مختلف شیگلا هستند ؛با این حال تهیه ی نمونه های سریال ممکن است نشان دهنده ی افزایش در تیتراژ آنتی بادی باشد .در حالت کلی از این روش های سرولوژی برای تشخیص عفونت های شیگلا استفاده نمی شود.

ج) ایمنی : بعد از عفونت شیگلا یک پاسخ آنتی بادی اختصاصی تیپیک ایجاد می شود .تزریق شیگلای کشته شده موجب تحریک تولید آنتی بادی ها در سرم می شود اما این آنتی بادی ها موجب محافظت انسان در برابر عفونت مجدد نمی گردد. وجود آنتی بادی IgA در روده ممکن است نقش مهمی در محدود کردن عود عفونت داشته باشند. تولید این آنتی بادی را می توان با تجویز سویه زنده ضعیف شده به صورت واکسن خوراکی تحریک کرد . آنتی بادی های سرمی بر علیه آنتی ژن های سوماتیک شیگلا از کلاس IgM هستند(۳).

د) استفاده از PCR و آنالیز آن در مدفوع برای ژن های اختصاصی می تواند مواردی که با کشت تشخیص داده نشده اند را روشن سازد ولی این تست در آزمایشگاه های تحقیقاتی وجود دارد. در کودکانی که ظاهر توکسیک دارند به ویژه در کودکان خیلی کم سن یا شیر خواران دچار سوءتغذیه کشت خون بایستی گرفته شود،چون ریسک ایجاد باکتری بالاست(۱).

درمان

مثل سایر علل گاستروانتریت ،نکته ی اول در کودک مشکوک به شیگلوز ،بایستی اصلاح آب و الکترولیت و حفظ آن باشد.هیدراتاسیون مجدد باید به صورت خوراکی انجام شود مگر اینکه بیمار در کوما بوده یا با شوک مراجعه کند.در اولین فرصت ممکن ، پس از تکمیل هیدراتاسیون ابتدائی ، تغذیه باید شروع شود. تغذیه نکته کلیدی در مناطقی که سوءتغذیه شایع است ،می باشد. دارو هایی که حرکت روده را کند می کند مثل دی فنوکسیلات هیدرو کلراید با آتروپین (Lomotil) یا لوپرامید به علت خطر طولانی کردن بیماری نباید استفاده شوند.داروهای ضد حرکات روده ای در داوطلبین مبتلا به شیگلوز که دچار تب طول کشیده شده اند به کار رفته است واین ظن وجود دارد که این داروها خطر

مگاکولون توکسیک را افزایش می دهند.^۵ در دیسانتری شیگلایی بالینی باید از مصرف ایپوئید ها و مواد مخدر نیز خودداری کرد(۵،۱).

تک دوز ویتامین A (200000 IU) از شدت شیگلوز در مناطقی که کمبود ویتامین A شایع است، می کاهد. روی (Zn) به صورت کمکی (20mg روی المنتال به مدت ۱۴ روز) نشان داده شده که مدت اسهال را می کاهد و افزایش وزن در دوره ی بهبودی را بیشتر می کند و همچنین پاسخ ایمنی مقابل شیگلا را زیاد می کند و باعث کاهش بیماری های اسهالی در ۶ ماه بعد برای کودک دچار سوء تغذیه می شود(۱).

نکته ی بعد تصمیم به استفاده از آنتی بیوتیک ها است. درمان زودرس شیگلوز با آنتی بیوتیک مناسب سبب تسریع بهبودی، توقف دفع ارگانیسم در مدفوع و کاهش انتشار عفونت می شود. هر چند به علت ایجاد موارد مقاوم و طبیعت خود محدود شونده ی بیماری درمان موارد خفیف مورد بحث است ولی در صورت شک بالینی به شیگلوز قبل از تأیید تشخیص به وسیله ی کشت، لازم است درمان با دارو های ضد میکروبی شروع و سپس بر اساس نتایج کشت و پاسخ بالینی در مورد ادامه یا تغییر آنتی بیوتیک تصمیم گیری شود، زیرا عدم درمان موارد شدید ممکن است سبب طولانی شدن بیماری، سوء تغذیه و حتی مرگ شود(۸).

گونه های شیگلا حساسیت متنوعی به آنتی بیوتیک ها دارند(عموما شیگلا فلکسنری مقاوم تر از شیگلا بویدی است) (۱). میزان مقاومت شدیداً به منطقه ی جغرافیایی بستگی دارد. موقعیت کنونی جهانی یعنی میزان بالای مقاومت به آنتی بیوتیک های خط اول کلاسیک مانند آموکسی سیلین به یک تغییر جریان سریع به سمت کینولون ها از قبیل نالیدیکسیک اسید هدایت شده است؛ در رابطه با کاربرد کینولون ها در کودکان اطلاعات اندکی موجود است اما یک اندیکاسیون شناخته شده برای مصرف آنها دیسانتری ناشی از شیگلا است؛ هر چند مقاومت به این نسل قدیم کینولون ها ایجاد شده است و این مقاومت، مصرف نسل جدید کینولون ها به عنوان آنتی بیوتیک های خط اول در بسیاری از مناطق را ضروری کرده است. بروز مقاومت چند دارویی، هم جهت با کاربرد وسیع و کنترل نشده ی آنتی بیوتیک ها، مصرف منطقی داروهای موثر را مطرح می کند(۵).

درمان آنتی بیوتیکی شیگلا

براساس توصیه های بهداشت عمومی در ایالات متحده، هر مورد بیماری باید به وسیله آنتی بیوتیک درمان شود. درمان خط اول با سیپروفلوکساسین توصیه می شود. بعضی داروهای دیگر که مورد بررسی قرار گرفته و موثر شناخته شده اند عبارتند از : سفتریاکسون ،آزیترومایسین، پیومسیلینام (pivmecillinam) و بعضی کینولون های نسل پنجم. عفونت های ناشی از ارگانیسم های غیر شیگلا دیسانتری تیپ ۱ در افراد دارای سیستم ایمنی طبیعی به طور معمول با یک دوره ۳ روزه ی آنتی بیوتیکی درمان می شوند ؛ درحالی که عفونت های ناشی از شیگلا دیسانتری تیپ ۱ درمان ۵ روزه و عفونت های شیگلایی در بیماران دچار ضعف ایمنی درمان ۷-۱۰ روز توصیه می شود(۵).

جدول ۱-درمان آنتی بیوتیکی توصیه شده شیگلوزیس در نلسون ۲۰۱۲ (۱).

دوزاژ		روش مصرف	آنتی بیوتیک
در ۴ دوز	100mg/kg/24hr	خوراکی	Ampicillin-1
در ۲ دوز	10mg/kg/24hr طبق جزء TMP	خوراکی	TMP-SMX-2
تک دوز	50mg/kg/24hr	IV-IM	Ceftriaxone-3
دز ۴ دوز	55mg/kg/24hr	خوراکی	Nalidixic acid-4
روز اول	12mg/kg/dy	خوراکی	Azithromycin-5
۴روز بعد	6mg/kg/dy		
در ۲ دوز	30mg/kg/24hr	خوراکی	Ciprofloxacin-6

در اکثر کشورهای در حال توسعه و همین طور کشورهای صنعتی مثل آمریکا سوش های شیگلا اغلب به آمپی سیلین و تری متوپریم-سولفامتوکسازول مقاوم هستند ؛ ولی در سوش های حساس

میتواند مصرف شود (در همه گیری به علت یک سوش های مشخص). سفالوسپورین های نسل ۳ خوراکی مانند سفیکسیم رامی توان استفاده کرد. سفالوسپورین های نسل اول و دوم آلترناتیو مناسبی نمی باشند گرچه در In Vitro حساسیت به آنها وجود دارد. سیپروفلوکساسین، داروی پشتوانه یا Back Up درمان شیگلوز است ولی در حال حاضر داروی انتخابی توصیه شده توسط WHO برای تمامی بیماران دچار اسهال خونی بدون در نظر گرفتن سن می باشد. گرچه کینولون ها گزارش شده است که ایجاد آرتروپاتی در حیوانات نابالغ می کنند ولی ریسک آسیب مفصلی در کودکان با این دارو ها کم است. با این وجود برخی افراد با تجربه توصیه می کنند این دارو ها برای بیماران با دیسانتری باسیلی که مقاومت به دارو های دیگر دارند نگه داشته شود. چون مصرف زیاد کینولون ها منجر به بروز مقاومت به این داروها می شود. درمان بیماران با حدس بالینی عفونت شیگلوز، بعد از ارزیابی بالینی آغاز شود. کشت مدفوع برای جداسازی سایر پاتوژن ها و در کمک به تجویز آنتی بیوتیک ها در موارد مقاوم به آن به کار می رود. کودکی که دیسانتری تیپیک داشته و به درمان اولیه آنتی بیوتیکی پاسخ بالینی داده است، دارو به مدت ۵ روز داده می شود حتی زمانی که کشت مدفوع منفی باشد (۱). در کودکی که به درمان پاسخ نداده است، وقتی ارگانیزم به عنوان مقاوم مورد شک قرار می گیرد که تب مداوم، مدفوع خونی شدید و عدم تغییر در دفعات مدفوع تا دور سوم درمان ادامه یابد؛ همچنین وجود لکوسیت فراوان در مدفوع (بیش از ۵۰ عدد در هر میدان بزرگ میکروسکوپی) و اریتروسیت (بیش از ۵ عدد در هر میدان بزرگ میکروسکوپی) نشان دهنده ی مقاومت است (۸).

چون سروتیپ شایع و الگوی مقاومت آنتی-بیوتیکی شیگلا از سالی به سال دیگر و در مناطق مختلف فرق می کند، بررسی های پرئودیک برای تعیین حساسیت گونه های جدا شده در هر منطقه ضروری است (۸). برای درمان سندرم دیسانتری با وجود کشت اولیه منفی، کشت های اضافی بایستی گرفته شود و بیمار برای وجود سایر تشخیص ها بررسی مجدد گردد (۱).

درمان عوارض

در مورد بهترین درمان مگاکولون توکسیک هیچ اتفاق نظری وجود ندارد؛ بیمار باید مکرراً توسط تیم پزشکی و جراحی ارزیابی شود. آنمی، دهیدراسیون و کمبود الکترولیت ها (بویژه هیپوکالمی) ممکن است آتونی کولون را تشدید کنند و باید به طور فعال درمان شوند. آسپیراسیون نازو گاستریک به کاهش اتساع کولون کمک می کند. ثابت نشده است که تغذیه وریدی سودمند است. تداوم تب بیش از ۷۲-۴۸ ساعت احتمال پارگی موضعی روده یا آبسه را افزایش می دهد. اکثر مطالعات توصیه می کنند در صورت تداوم اتساع کولون پس از ۷۲-۴۸ ساعت کولکتومی انجام شود. با این حال برخی پزشکان توصیه می کنند در صورتی که وضعیت بالینی بیمار علی رغم تداوم مگاکولون بدون پارگی آزاد روده رو به بهبودی به نظر برسد، درمان طبی تا ۷ روز ادامه یابد. پارگی روده چه به تنهایی، چه به عنوان مگاکولون توکسیک نیازمند درمان جراحی و حمایتی طبی ویژه است.

پرولاپس رکتوم باید در اولین فرصت ممکن درمان شود؛ کارکنان خدمات بهداشتی با استفاده از دستکش جراحی یا پارچه گرم و مرطوب پرولاپس رکتوم را با ملایمت در حالی که بیمار در وضعیت سجده قرار دارد، به جای اولیه باز گردانند. در صورتی که ادم مخاط رکتوم مشهود باشد (جاناندازی را مشکل می سازد) می توان با به کار بردن گاز آغشته به محلول گرم سولفات منیزیم اشباع شده، ادم را به روش اسموتیک کاهش داد. پرولاپس رکتوم اغلب عود می کند ولی معمولاً همراه با بهبود دیسانتری بهبود می یابد.

درمان HUS باید در صورت محدود کردن آب از جمله قطع محلول هیدراتاسیون خوراکی و تغذیه با رژیم غنی از پتاسیم صورت گیرد. معمولاً نیاز به هموفیلتراسیون وجود دارد (۵).

پیشگیری

معیارهایی برای کنترل ریسک ابتلا به شیگلا در کودکان توصیه شده است؛ مادران دوره ی شیردهی به نوزادان را طولانی تر کنند، خانواده و پرسنل مراکز نگهداری کودکان باید آگاهی از تکنیک صحیح شستشوی دست ها پیدا کنند و دستها را بعد از توالی، تعویض پوشک یا هنگام آماده سازی غذا بشویند. بایستی گفته شود که چگونه مناطق و مواد آلوده مثل سبزیجات خام، پوشک آلوده و مناطق تعویض پوشک را کنترل کنند. به کودک هنگام دست شستن بعد از توالی باید نظارت گردد (۱).

از آنجایی که انسان ها اصلی ترین میزبان شیگلای پاتوژن می باشند، روش های کنترل باید در جهت حذف ارگانیسم از منابع عفونت صورت گیرد؛ به همین دلیل موارد زیر بایستی مد نظر قرار گیرد: (۱) کنترل بهداشتی آب، غذا و شیر و دفع صحیح فاضلاب و کنترل حشرات (۲) جدا سازی بیماران و ضد عفونی نمودن فضولات آنها (۳) تشخیص موارد تحت بالینی و حاملین خصوصاً تهیه کنندگان مواد غذایی (۴) درمان آنتی بیوتیکی افراد آلوده (۳). در جمعیت های خاص (در پرسنل نظامی) و در زمان محدودی می توان پیشگیری دارویی را انجام داد اما سوش های مقاوم شیگلا به سرعت ظاهر می شوند (۳).

چندین واکسن زیر واحدی غیر خوراکی و زنده ی ضعیف شده ی خوراکی تولید شده است که در مرحله ی کارآزمایی بالینی هستند. لیکن در حال حاضر هیچ واکسنی علیه شیگلا در دسترس نمی باشد. به ویژه با توجه به پیشرفت سریع مقاومت آنتی بیوتیکی در شیگلا نیاز فوری به واکسن وجود دارد (۵).

واکسیناسیون علیه سرخک ریسک بروز و شدت بیماری های اسهالی مثل شیگلوز را به میزان قابل توجهی کاهش می دهد. هر شیرخواری باید در برابر سرخک در سن توصیه شده واکسینه شود (۱).

معرفی عوامل ضد میکروبی

عوامل ضد میکروبی از جمله مهیج ترین مثالهای پیشرفت پزشکی نوین هستند . بسیاری از بیماری هایی که در گذشته غیر قابل پیشگیری و کشنده تلقی می شدند ،امروزه با تعداد کمی قرص قابل درمان هستند.

مهم ترین مسئله ای که موفقیت داروهای ضد میکروبی را تهدید می کند پیشرفت و تشدید مقاومت ارگانیسم ها است . میکروارگانیسم ها از راه های مختلف با استرس های محیطی سازش پیدا می کنند که پاسخ آنها به آنتی بیوتیک ها نیز از این امر مستثنا نیست.

آنتی بیوتیک های آنتی باکتریال توسط مصرف کنندگان از راه های مختلف دچار مصرف نا بجا

می شوند که شامل مصرف در بیمارانی است که احتمالاً عفونت باکتریال نداشته و یا مصرف غیر الزامی طولانی مدت و یا مصرف چند دارویی با داروهای وسیع الطب در موارد غیر ضروری می باشند. به دلیل افزایش مصرف آنتی بیوتیکها ، ارگانیسم های گرم منفی بسیار مقاوم با مکانیسم های مقاوت جدیدتر به طور افزایش یابنده ای بروز کرده اند. برخی از این سویه ها در منطقه ی وسیع جغرافیایی گسترش یافته اند که دلیل آن مهاجرت بیماران به منظور دستیابی به مراقبت های بهداشتی و درمانی بهتر در سراسر دنیا است. مقادیر بسیار وسیعی از آنتی بیوتیکها در کشاورزی به منظور تسریع در رشد و پیشگیری از عفونت حیوانات اهلی استفاده می شود که این پدیده به افزایش مقاومت های ارگانیسم ها نسبت به آنتی بیوتیکها کمک بسزایی می کند. متأسفانه با وجود افزایش نیاز به مصرف این داروها در سالهای اخیر تکامل داروهای جدید به کندی انجام شده است، و به احتمال زیاد در دهه ی آینده نیز باید به همین خانواده های دارویی موجود اکتفا کرد. با وجود ادامه داشتن پیدایش مقاومت های دارویی جدید باید تلاش زیادی برای حفظ کارایی این گروه از داروها انجام شود(۹).

بیان مسئله

بیماریهای اسهالی یک عامل ناخوشی در سراسر جهان اند که بخش عمده‌های از عفونت های روده ای (بویژه در کودکان) را در بر می گیرند. این بیماری ها علاوه بر تعداد زیاد مبتلایان که موجب ضررهای اقتصادی و مشکلات اجتماعی فراوان می شود ، تلفات زیادی را بویژه در کشورهای در حال توسعه باعث می گردد (۱۰).

این بیماری ها با تخمین ۴/۶ میلیارد مورد در سال در سراسر جهان می باشند . بیماری های اسهالی بعد از عفونت های مجاری تنفسی تحتانی در درجه ی دوم شایع ترین بیماری های عفونی مسبب مرگ و میر در سراسر دنیا محسوب می شوند . در میان کودکان کمتر از ۵ سال بیماری های اسهالی به طور خاص یک عامل مرگ می باشند؛ در سال نزدیک به ۲ میلیون کودک در این گروه سنی در اثر بیماری اسهالی می میرند (۱).

در بین پاتوژن های عامل اسهال، شیگلا نقش مهمی در ایجاد اسهال های خونی و التهابی دارد(۴) و مطالعات نشان داده است که شیگلا سومین عامل باکتریال جدا شده از کودکان مبتلا به اسهال است . شیگلا یک باسیل گرم منفی روده ای از خانواده انتروباکتریاسه است که چهار تایپ دارد: شیگلا فلکسنری ، شیگلا بویدی ، شیگلا سونئی و شیگلا دیسانتری (۲،۱۲). بیماری زائی نتیجه هجوم باکتری به مخاط کولون و ایجاد کولیت التهابی حاد در لامینا پروپریا و در نهایت زخم شدن مخاط روده و آزاد شدن عناصر التهابی و موکوس به درون لومن روده است. باکتری تحت تاثیر این شرایط از جذب آب در کولون ممانعت به عمل می آورد و در نتیجه بیمار متناوبا دچار اسهال خونی_مخاطی می شود(۲). علائم آن می تواند از یک اسهال آبکی خفیف تا یک دیسانتری التهابی باسیلری شدید که با کرامپ های شدید شکمی، تب و مدفوع موکوسی_خونی شناخته می شود متفاوت باشد. بیماری معمولا خود محدود شونده است ولی در صورتی که بیماران دچار نقص ایمنی باشند یا مراقبتهای پزشکی مناسب در دسترس نباشد میتواند تهدیدکننده حیات باشد(۵).

در یک مطالعه که تحت حمایت سازمان جهانی بهداشت WHO منتشر گردید ، تعداد کل موارد بیماری شیگلوزیس در سال ۱۹۹۷-۱۹۶۶، ۱۶۵ میلیون نفر در سال تخمین زده شد که ۶۹٪ از این موارد در کودکان زیر ۵ سال اتفاق افتاد. در این مطالعه تعداد مرگ و میر سالانه بین ۵۰۰ هزار تا ۱ میلیون نفر محاسبه شد، که اکثر بیماران و مرگ ها در کشور های در حال توسعه می باشند (۵).

شیوع عفونت های ناشی از شیگلا به دلیل دوز پایین بیماری زایی این باکتری (CFU 100) ، انتقال آسان آن از فردی به فرد دیگر و نیز آلوده شدن غیر مستقیم افراد از طریق مصرف مواد غذایی و آب بسیار آسان است. اسهال درمان نشده ۱-۲ هفته طول می کشد و در حدود ۱۰٪ بیماران بیشتر از ۱۰ روز طول می کشد . اما برخی از افراد به صورت ناقلین مزمن روده ای در آمده و ممکن است عود بیماری در آنها دیده شود .

عوارض حاد تهدید کننده ی حیات اغلب در کودکان زیر ۵ سال (به ویژه کسانی که مبتلا به سوء تغذیه هستند) و در بیماران مسن دیده می شود. شایع ترین عارضه شیگلوز دهیدراتاسیون است. عوارض اصلی عمدتاً روده ای (مانند توکسیک مگاکولون ، پرفوراسیون روده و پرولاپس رکتوم) یا متابولیک (مانند هیپوگلیسمی ، هیپوناترمی ، و دهیدراتاسیون) هستند.

دو عارضه ای که اهمیت ویژه ای دارند عبارتند از مگاکولون توکسیک و HUS.

HUS سندرمی است که با نارسایی حاد کلیوی، آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک و ترومبوسیتوپنی مشخص می شود. این بیماری عمدتاً در کودکان دیده می شود (۵). هیچ درمانی به عنوان یک درمان موثر تایید نشده است ولی به هر حال با انجام دیالیز برای ARF مرگ و میر اولیه برای کودکان تنها ۵٪ خواهد بود ولی در بالغین میزان آن بالاتر است و ۵۰٪-۱۰٪ بیماران در جاتی از CRF را خواهند داشت (۱).

در مناطق در حال توسعه باید اسهال عفونی ناشی از سایر باکتری های پاتوژن مهاجم (سالمونلا ، کمپیلو باکتر ژرونی ، کلستریدیوم دیفیسیل و یرسینیا انترولیتیکا) یا انگل ها (آنتاموبا هیستولیتیکا) را در نظر داشت که فقط بررسی باکتری شناسی و انگل شناسی مدفوع می تواند این پاتوژن ها را از هم افتراق دهد . در کشور های صنعتی اولین حمله ی بیماری های التهابی روده مانند بیماری کرون و کولیت

السراتیو را باید در این بیماران در نظر داشت . با این حال از آنجا که شیگلوز اغلب فقط با اسهال آبکی
تظاهر می یابد ، اقدام اصولی برای جدا سازی شیگلا ضروری است (۳).

داده های جدید (۲۰۰۴-۲۰۰۲) از ۶ کشور آسیایی نشان می دهد که گرچه میزان بروز شیگلوز
تغییری نکرده است اما نرخ کشندگی مرتبط با بیماری به طور قابل توجهی کاهش یافته است که شاید
در نتیجه ی بهبود شرایط تغذیه ای باشد . هر چند مصرف کنترل نشده و گسترده ی آنتی بیوتیکها که
ممکن است به عنوان یکی از عوامل کاهش نرخ کشندگی محسوب شود ، میزان گونه های شیگلای
مقاوم به چند دارو را افزایش داده است (۵).

درمان زودرس شیگلوز با آنتی بیوتیک مناسب سبب تسریع بهبودی ، توقف دفع ارگانیسم در مدفوع و
کاهش انتشار عفونت می شود. در صورت شک بالینی به شیگلوز قبل از تأیید تشخیص به وسیله ی
کشت ، لازم است درمان با دارو های ضد میکروبی شروع و سپس بر اساس نتایج کشت و پاسخ بالینی
در مورد ادامه یا تغییر آنتی بیوتیک تصمیم گیری شود، زیرا عدم درمان موارد شدید ممکن است سبب
طولانی شدن بیماری ، سوء تغذیه و حتی مرگ شود.

بروز مقاومت چند دارویی ، هم جهت با کاربرد وسیع و کنترل نشده ی آنتی بیوتیک ها، مصرف
منطقی داروهای موثر را مطرح می کند (۵). چون سروتیپ شایع و الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی شیگلا
از سالی به سال دیگر و در مناطق مختلف فرق می کند ، بررسی های پرئودیک برای تعیین حساسیت
گونه های جدا شده در هر منطقه ضروری است (۸).

آنتی بیوتیکهای آنتی باکتریال توسط مصرف کنندگان از راه های مختلف دچار مصرف نا بجا می
شوند که شامل مصرف در بیمارانی است که احتمالاً عفونت باکتریال نداشته و یا مصرف غیر الزامی
طولانی مدت و یا مصرف چند دارویی با داروهای وسیع الطب در موارد غیر ضروری می باشند.
متأسفانه با وجود افزایش نیاز به مصرف این داروها در سالهای اخیر تکامل داروهای جدید به کندی
انجام شده است، و به احتمال زیاد در دهه ی آینده نیز باید به همین خانواده های دارویی موجود اکتفا
کرد. با وجود ادامه داشتن پیدایش مقاومت های دارویی جدید باید تلاش زیادی برای حفظ کارایی این
گروه از داروها انجام شود (۹).

انتخاب دارو برای درمان بیماران مبتلا به شیگلوز منوط به آگاهی پزشک از حساسیت منطقه ای شیگلا به آنتی بیوتیک هاست پس تشخیص باکتری در نمونه های مدفوع اسهالی و تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی می تواند در امر تشخیص و انتخاب درمان مناسب مفید باشد.

اهداف اصلی طرح (General Objectives)

-تعیین فراوانی اسهال شیگلایی در بیماران مبتلا به اسهال حاد مراجعه کننده به بیمارستان شهدای خلیج فارس بوشهر در سال ۹۱_۹۲

-تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی شیگلا در بیماران مبتلا به اسهال حاد مراجعه کننده به بیمارستان شهدای خلیج فارس بوشهر در سال ۹۱_۹۲

اهداف فرعی طرح (Specific Objectives)

_تعیین فراوانی اسهال شیگلایی بر اساس سن ، در بیماران مبتلا به اسهال حاد مراجعه کننده به بیمارستان شهدای خلیج فارس بوشهر در سال ۹۱_۹۲

_تعیین فراوانی اسهال شیگلایی بر اساس جنسیت در بیماران مبتلا به اسهال حاد مراجعه کننده به بیمارستان شهدای خلیج فارس بوشهر در سال ۹۱_۹۲

_تعیین فراوانی اسهال شیگلایی بر اساس فصل در بیماران مبتلا به اسهال حاد مراجعه کننده به بیمارستان شهدای خلیج فارس بوشهر در سال ۹۱_۹۲

-تعیین فراوانی اسهال شیگلایی بر اساس محل زندگی بیمار در بیماران مبتلا به اسهال حاد مراجعه کننده به بیمارستان شهدای خلیج فارس بوشهر در سال ۹۱_۹۲

-تعیین فراوانی اسهال شیگلایی بر اساس نوع شیگلا عامل اسهال در بیماران مبتلا به اسهال حاد مراجعه کننده به بیمارستان شهدای خلیج فارس بوشهر در سال ۹۱_۹۲

اهداف کاربردی طرح

نتایج این مطالعه می تواند در شناسایی الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی اسهال های ناشی از شیگلا و تجویز آنتی بیوتیک مناسب متناسب با سن بیمار و جلوگیری از افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی در گونه های شیگلایی موثر باشد .

فرضیات یا سوالات پژوهش با توجه به اهداف طرح (Hypothesis)

_ مقاومت آنتی بیوتیکی به شیگلا رو به افزایش است.

_ گونه های مختلف شیگلا به آنتی بیوتیکهایی که در گذشته موثر بوده اند مقاوم اند.

- فراوانی اسهال ناشی از شیگلا در بوشهر در سال ۹۱_۹۲ چقدر است ؟

- آیا مقاومت آنتی بیوتیکی نسبت به شیگلا وجود دارد؟

- الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی گونه های شیگلا جدا شده چگونه است ؟

- بین محل زندگی (شهری روستایی) بیماران و فراوانی اسهال شیگلایی رابطه ای وجود دارد ؟

- بین جنسیت و فراوانی ابتلا به اسهال شیگلایی رابطه ای وجود دارد؟

- الگوی فراوانی اسهال های ناشی از شیگلا با تغییرات فصل ، تغییر می کند ؟